





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی

عنوان:

بررسی واکنش های دارویی پوستی در بیماران بستری در بیمارستان بوعلی سینای قزوین از سال های
۱۳۸۹-۱۳۹۴

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر اکرم بهشتی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر آمنه باریکانی

نگارش:

شیوا پیشگاهی

شماره ی پایان نامه: ۱۱۶۵

سال تحصیلی ۹۵-۱۳۹۴

با تشکر از استاد عزیزم

سرکار خانم دکتر بهشتی

که همواره از راهنمایی های ارزنده شان بسیار بهره برده ام و در تمام مراحل این پژوهش،
صبورانه مرا یاری کردند.

و همه ی عزیزانی که در انجام این پژوهش نهایت همکاری را نمودند.

تقدیم به مادر عزیزم

که در تمام لحظات زندگی، همراه و پشتیبان من بود

چکیده ی فارسی

عنوان: بررسی واکنش های دارویی پوستی در بیماران بستری در بیمارستان بوعلی سینای قزوین از سال های

مقدمه: واکنش دارویی یک پاسخ مضر و ناخواسته نسبت به یک دارو است که جهت درمان، تشخیص یا پروفیلاکسی در انسان استفاده شده است. پوست از ارگان هایی است که به طور شایع در واکنش های دارویی درگیر می شود. از آن جا که این واکنش های دارویی، گاهی تهدید کننده ی حیات هستند، و گاهی ممکن است با مرگ و میر همراه باشند، تصمیم گرفتیم تا به بررسی واکنش های دارویی پوستی از نظر شیوع، نوع تظاهرات بالینی، سن، جنس و نوع داروی مصرفی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینای قزوین بپردازیم تا بتوانیم داروهای پرخطر، گروه های در معرض خطر از نظر سن و جنس و هم چنین واکنش های دارویی پوستی شایع را بشناسیم.

روش: این مطالعه ی اپیدمیولوژیک توصیفی تحلیلی مقطعی به صورت گذشته نگرا انجام شد. پرونده ی تمام بیمارانی که در فاصله ی خرداد ماه ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۴ در بیمارستان بوعلی سینای قزوین با تشخیص واکنش های دارویی بستری شده بودند جمع آوری شد و سپس پرونده ی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی جدا گردید و اطلاعات بیماران از قبیل سن و جنس و نوع داروی مصرفی و نوع واکنش دارویی پوستی در چک لیست ضمیمه ثبت گردید.

نتایج و یافته ها: در مجموع ۱۸۷ بیمار در فاصله ی زمانی مورد نظر دارای واکنش دارویی بودند که از این تعداد، ۱۰۳ نفر (۵۵٪) با تشخیص واکنش دارویی پوستی یافت شدند. ۶۲،۱٪ زن و ۳۷،۹٪ مرد بودند. شایع ترین سن درگیری، ۴۹،۹-۳۰ سال و میانگین سنی بیماران، $42,50 \pm 16,13$ بود. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی به ترتیب شامل: کهیر (۴۹،۵٪)، اریترودرمی (۲۲،۳٪) و راش ماکولوپاپولر (۱۸،۴٪) بودند. شایع ترین داروها شامل آنتی بیوتیک ها (۴۵،۶٪)، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (۱۸،۴٪) و ضدتشنج ها (۱۵،۵٪) بودند. پنی سیلین ها (۱۳،۶٪) و کاربامازپین (۷،۸٪)، شایع ترین داروها گزارش شدند. بیشترین علت مصرف دارو، درد (۱۹،۴٪) و سپس فارنژیت (۱۵،۵٪) و تشنج (۸،۷٪) بودند.

نتیجه گیری: واکنش های دارویی پوستی شایع ترین نوع واکنش های دارویی بودند که باعث بستری شدن در بیمارستان شدند. میزان شیوع واکنش های دارویی پوستی، در زنان بیشتر از مردان بود. شایع ترین سن بروز واکنش های دارویی پوستی، ۴۹،۹-۳۰ بود. آنتی بیوتیک ها شایع ترین داروها بودند و NSAIDs (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs) و داروهای ضد تشنج در رتبه های دوم و سوم قرار گرفتند. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی شامل کهیر، اریترودرمی و راش های ماکولوپاپولر بودند.

واژگان کلیدی: آنتی بیوتیک، ضدتشنج، NSAIDs، راش ماکولوپاپولر، واکنش های دارویی پوستی، کهیر.

فصل اول : بیان مسئله و بررسی متون.....	۸
۱-۱ بیان مسئله	۹
۱-۲ بررسی متون.....	۱۱
فصل دوم : اهداف و فرضیات.....	۱۹
فصل سوم : روش اجرای طرح	۲۲
۳-۱ نوع مطالعه	۲۳
۳-۲ روش اجرا و طراحی مطالعه	۲۳
۳-۳ جامعه مورد مطالعه.....	۲۳
۳-۴ روش نمونه گیری.....	۲۳
۳-۵ معیار های ورود به مطالعه	۲۳
۳-۶ معیار های خروج از مطالعه.....	۲۳
۳-۷ روش تجزیه و تحلیل داده ها	۲۴
۳-۸ ملاحظات اخلاقی	۲۴
۳-۹ مشکلات و محدودیت ها	۲۴
فصل چهارم : نتایج و یافته ها	۲۸
فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری	۴۱
۵-۱ بحث	۴۲
۵-۲ نتیجه گیری	۴۷
۵-۳ پیشنهادات.....	۴۸
فصل ششم : فهرست منابع	۴۹
پیوست	۵۳
چکیده انگلیسی	۵۴

فهرست جداول و نمودار ها

- جدول ۱ : متغیرها ۲۵
- جدول ۲ : فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس ۲۹
- جدول ۳ : فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن ۳۰
- جدول ۴ : فراوانی واکنش های دارویی پوستی ۳۰
- جدول ۵ : میانگین سنی بیماران در هر یک از انواع واکنش ها دارویی پوستی ۳۱
- جدول ۶ : فراوانی انواع دارو های ایجاد کننده ی واکنش های دارویی پوستی ۳۱
- جدول ۷ : فراوانی انواع NSAIDs در واکنش های پوستی ۳۴
- جدول ۸ : فراوانی انواع داروهای ضد تشنج در واکنش های پوستی ۳۴
- جدول ۹ : فراوانی سایر داروهای ایجاد کننده ی واکنش های دارویی پوستی ۳۵
- جدول ۱۰ : فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن ۳۶
- جدول ۱۱ : فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس ۳۷
- جدول ۱۲ : بیماری های زمینه ای یا علت مصرف دارو در واکنش های دارویی پوستی ۳۸
- جدول ۱۳ : فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب انواع داروها ۴۰
- نمودار ۱ : فراوانی انواع آنتی بیوتیک های اصلی در واکنش های دارویی پوستی ۳۲
- نمودار ۲ : فراوانی انواع آنتی بیوتیک های فرعی در واکنش های دارویی پوستی ۳۳

فصل اول: بیان مسئله و بررسی متون

۱-۱ بیان مسئله

واکنش دارویی طبق تعریف (World Health Organization) WHO، یک پاسخ مضر و ناخواسته نسبت به یک دارو است که جهت درمان، تشخیص یا پروفیلاکسی در انسان استفاده می شود. واکنش دارویی می تواند ژنرالیزه تمام بدن را درگیر کند و یا محدود به یک ارگان و عضو خاص مانند پوست باشد. درگیری پوست، شایع ترین نوع درگیری در واکنش های دارویی می باشد (۱-۳).

واکنش های دارویی پوستی به اشکال بالینی مختلفی دیده می شوند و در ۲-۳ درصد از بیماران بستری در بیمارستان ها اتفاق می افتند. ۳-۲۸ درصد از تمامی بستری ها، مربوط به واکنش های دارویی پوستی می باشند. در بروز هرگونه ضایعات پوستی که در فاصله ی ۲ هفته از شروع درمان دارویی جدید ایجاد می شوند، باید واکنش های دارویی را مدنظر داشت (۴). این واکنش های دارویی پوستی، می توانند باعث افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان، تحمیل هزینه ی اضافی بر سیستم و بیمار و هم چنین تغییر روند درمان بیمار شوند (۵ و ۶).

واکنش های دارویی در ایالت متحده ی امریکا، چهارمین تا ششمین علت مرگ و میر محسوب می شوند و میزان مورتالیتته ی بیشتر از پنومونی، تصادفات، بلایای طبیعی، ایدز، بیماری های ریوی و دیابت دارند (۷).

گروه های خاصی از بیماران در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به واکنش های دارویی پوستی هستند. زنان بیشتر از مردان به این واکنش های پوستی مبتلا می شوند (۸). بروز چنین واکنش هایی با افزایش تعداد مصرف دارو توسط بیمار (چه در بیماران بستری چه بیماران سرپایی) افزایش می یابد. برخی مطالعات نشان می دهند که بروز واکنش های دارویی پوستی با افزایش سن، افزایش پیدا می کند که این امر می تواند به علت افزایش میزان مصرف داروها در سنین بالاتر، علاوه بر کاهش ظرفیت بافتی و تغییر در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در این سنین باشد. بیماران دچار نقص سیستم ایمنی مانند لوپوس، هپاتیت اتوایمیون، بیماران مبتلا به ایدز و همچنین لنفوم غیر هوچکین، در معرض خطر بیشتری هستند. بیماران مبتلا به سندرم شوگرن نیز در معرض خطر بالاتری قرار دارند (۹).

آنتی بیوتیک ها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد تشنج، در مطالعات مختلف به عنوان شایع ترین داروهای ایجاد کننده ی واکنش های دارویی پوستی گزارش شده اند (۱۰-۱۳ و ۱۹ و ۳۰ و ۳۱).

انواع واکنش های دارویی پوستی :

- کهیر و آنژیوادم
- راش ماکولوپاپولر
- اریترودرمی
- سندرم استیون جانسون
- واکنش دارویی ثابت
- واکنش های دارویی فتوسنسیتیویته (فتوتوکسیک و فتوآلرژیک)
- واسکولیت دارویی
- بثورات دارویی نوتروفیلیک
- AGEP یا Acute Generalized Exanthematous Pustulosis، سندرم سوئیت،
هالوژنودرما، Neutrophilic Ecrine Hidradenitis یا NEH)
- سندرم Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms یا DRESS
- بثورات بولوز

(Linear IgA bullous dermatosis ، Fixed Drug Eruption)

Drug induced pemphigus Drug Induced bullous pemphigoid

(TEN یا Toxic Epidermal Necrolysis ، SJS یا Stevens - Johnson Syndrome)

سایر واکنش ها شامل Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema، پسودولنفوما، واکنش گرانولوماتوز، نکروز پوستی ناشی از آنتی کواگولان، بثورات شبیه serum sickness ، لوپوس دارویی ، زخم های مخاطی، ریزش موی ناشی از دارو و واکنش ها نسبت به شیمی درمانی (به طور شایع آلورپی و استوماتیت) می باشند (۱۴).

اگرچه بیشتر موارد واکنش های دارویی پوستی ، خفیف و خود محدود شونده هستند و بعد از قطع مصرف داروی ایجاد کننده برطرف می شوند، ولی اشکال شدید واکنش های دارویی پوستی مثل TEN و SJS، می توانند با موربیدیت و یا حتی مورتالیت همراهی داشته باشد. بنابراین شناسایی نوع واکنش دارویی پوستی ، نوع

درگیری پوستی، داروی ایجاد کننده ی واکنش و گروه های در معرض خطر از نظر سن و جنس ، اهمیت زیادی از نظر تشخیص و درمان به موقع و جلوگیری از تماس مجدد و بروز واکنش ثانویه دارد (۱۵).

از آن جا که واکنش های دارویی پوستی ، حادث ترین واکنش های دارویی هستند و طیف بسیار وسیعی از اشکال بالینی را شامل می شوند، لذا تصمیم گرفتیم تا به بررسی واکنش های دارویی پوستی از نظر شیوع، نوع تظاهرات بالینی، سن، جنس و نوع داروی مصرفی در بیماران بستری در بیمارستان بوعلی سینای قزوین با تشخیص واکنش های دارویی بپردازیم تا بتوانیم داروهای پرخطر، گروه های در معرض خطر از نظر سن و جنس و هم چنین واکنش های پوستی شایع را بشناسیم و به پیشگیری، تشخیص و درمان مناسب و به موقع در واکنش های دارویی پوستی ناخواسته ی ایجاد شده کمک کنیم و از بروز واکنش های ثانویه در اثر استفاده ی مجدد از داروی پرخطر جلوگیری نماییم.

۲-۱ بررسی متون

ایران:

__ در تحقیقی که در سال ۲۰۱۴ توسط دکتر امیرحسین احسانی و همکاران ، در بیمارستان رازی تهران به صورت مقطعی انجام شد، در یک دوره ی ۱۸ ماهه (۲۰۱۲-۲۰۱۰)، بیمارانی که با تشخیص واکنش دارویی پوستی در بیمارستان رازی بستری شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند که در نهایت ، ۱۳۰ مورد بیمار بستری به علت واکنش دارویی پوستی در این دوره ی ۱۸ ماهه گزارش شدند. میانگین سنی بیماران، ۴۰ سال گزارش شد که شامل ۳۱,۳٪ مرد و ۶۸,۳٪ زن بوده اند. آنتی بیوتیک ها و دارو های ضد تشنج، بیش ترین عامل این واکنش های دارویی پوستی ناخواسته بودند . از بین داروهای ضد تشنج، کاربامازپین با ۲۱ مورد (حدود ۱۷,۴٪) ، بیش ترین داروی ایجاد کننده ی واکنش شناسایی شد. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی به ترتیب شامل : راش موریلی فرم (۳۰,۵٪) ، اریترودرمی (۱۳,۷٪) و کهیر و آنژیوادم (۱۰,۷٪) بودند (۱۶).

__ تحقیقی توسط دکتر محمود فرشچیان و همکاران ، در بیمارستان فرشچیان همدان انجام شد. یک مطالعه ی مقطعی گذشته نگر بر روی ۳۰۸ بیمار با تشخیص واکنش های دارویی ناخواسته ی پوستی مراجعه کننده به بیمارستان فرشچیان همدان در سال های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ انجام شد که از بین این ۳۰۸ بیمار، ۱۱۴ بیمار مرد

(۳۷٪) و ۱۹۴ بیمار زن (۶۳٪) بودند. میانگین سنی بیماران 35.3 ± 16.8 سال بود. بیشترین نوع واکنش های دارویی پوستی ایجاد شده به ترتیب شامل کهیر دارویی (۵۲٫۹٪)، بثورات ثابت دارویی (۱۸٫۵٪) و بثورات اگزانتما تیک (۱۴٫۹٪) بودند. آنتی بیوتیک ها (۴۲٫۷٪) و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (۱۶٫۵٪)، شایعترین داروهای ایجادکننده ی واکنش دارویی بودند (۱۷٪).

تحقیقی در سال ۱۳۸۸ توسط دکتر محمد امیدیان و همکاران در دانشگاه جندی شاپور اهواز انجام شد. این مطالعه به صورت گذشته نگر و توصیفی روی بیماران بستری و سرپایی مبتلا به بثورات دارویی که در فاصله سال های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۵ به بیمارستان امام خمینی اهواز و یک مطب خصوصی مراجعه کرده بودند انجام شد. در کل ۱۱۰ بیمار مبتلا به بثورات دارویی پوستی بودند که از این تعداد، ۷۰ نفر زن (۶۴٪) و ۴۰ نفر مرد (۳۶٪) بودند. شایع ترین سن درگیری دهه سوم (۳۰-۲۱ سال) بود. کمترین میزان بروز در گروه سنی کمتر از ۱۰ سال دیده شد. شایع ترین واکنش، راش موریلی فرم بود (۲۲٪) و بعد از آن استیون جانسون و واکنش دارویی ثابت گزارش شد (هر کدام ۱۵٫۵٪). شایع ترین داروهای مسبب، آنتی بیوتیک ها بودند (۲۵٫۵٪) که در این دسته کوتری موکسازول، پنی سیلین و آموکسی سیلین شایع تر بودند. بعد از آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد تشنج در رتبه ی دوم قرار گرفتند که شایع ترین مورد کاربامازپین بود که عامل استیون جانسون در این مطالعه می باشد (۱۸٪).

مطالعه ای توسط دکتر فاطمه مختاری و همکاران به صورت گذشته نگر در سال ۲۰۱۴ در بیمارستان مرجع و آموزشی الزهرا (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) انجام شد. بیمارانی که در یک بازه ی زمانی ۸ ساله از دسامبر ۲۰۰۶ تا آگوست ۲۰۱۳ با تشخیص واکنش دارویی پوستی در بخش پوست بستری شده بودند وارد مطالعه شدند. در صورتی که ۵۰٪ اطلاعات مورد نظر در پرونده ی بیمار وجود نداشت، بیمار از مطالعه خارج می گردید. در مجموع ۲۹۱ بیمار با تشخیص واکنش دارویی پوستی در بازه ی زمانی مورد نظر در بخش پوست بستری شده بودند. ۹ بیمار به علت نقص در اطلاعات پرونده از مطالعه خارج شدند که در نهایت ۲۸۲ بیمار در مطالعه باقی ماندند. میانگین سنی بیماران، 29.48 ± 21.18 بود (۵ ماه تا ۹۰ سال). تعداد ۱۷۷ بیمار (۶۰٫۸٪) زن بودند. شایع ترین دارو ها به ترتیب شامل: ضد تشنج ها (۵۱٫۸٪)، آنتی بیوتیک ها (۳۳٫۷٪)، مسکن ها و NSAIDs (۵٫۷٪) بودند. شایع ترین دارو ها شامل: لاموتریژین (۱۷٪)، کاربامازپین (۱۲٫۴٪)، فنوباریتال (۱۰٫۶٪)، پنی سیلین و کوتری موکسازول (۶٪)، فنی توئین (۵٪)، سفکسیم (۳٫۵٪)، سولفاسالازین

(۲,۸٪)، آموکسی سیلین (۲,۵٪)، ایبوپروفن (۲,۱٪) و سدیم والپروات (۱,۸٪) بودند. در مورد استفاده ی چند دارو، ترکیب لاموتریزین و سدیم والپروات با ۲,۱٪، شایع ترین مورد بود و سایر استفاده های چند دارویی، کمتر از ۱٪ بودند. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی در تشخیص نهایی شامل: استیون جانسون در ۹۰ بیمار (۳۱,۹٪)، راش ماکولوپاپولر در ۶۹ بیمار (۲۴,۵٪)، TEN در ۳۱ بیمار (۱۱٪)، کهیر در ۲۹ بیمار (۱۰,۳٪)، اریتم مولتی فرم (مینور و ماژور) در ۲۰ بیمار (۷,۱٪)، DRESS در ۱۸ مورد (۶,۴٪)، واکنش دارویی ثابت در ۱۱ بیمار (۳,۹٪) بودند. ۲ مورد اریترودرمی (۰,۷٪) گزارش شد. شایع ترین علل مصرف دارو شامل تشنج (۳۰٪)، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (۱۲٪)، بیماری دوقطبی (۵,۳٪) و سردرد (۲,۵٪) بودند (۱۹).

جهان:

تحقیقی در سال ۲۰۰۸ در کشور لهستان توسط Dr. kacalak.Rezepka A و همکاران در بیماران بستری در بخش درماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی پومرانی (PAM) انجام شد. در مطالعه ای گذشته نگر، در فاصله ی سال های ۲۰۰۶-۱۹۹۶، بیمارانی که با تشخیص واکنش های دارویی پوستی در بخش پوست این دانشگاه در شهر szczecin بستری شده بودند، شناسایی شدند. تعداد بیماران ۳۸۶ مورد بودند که شامل ۲۵۳ نفر زن (۶۵,۵٪) و ۱۳۳ نفر مرد (۳۴,۵٪) بودند. شایع ترین داروها، اول داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (۳۷,۶٪) و سپس آنتی بیوتیک ها (خصوصاً بتالاکتام) حدود ۲۵,۸٪ بودند. شایع ترین واکنش دارویی پوستی، راش های ماکولر و ماکولوپاپولر (حدود ۴۲٪) بودند. میانگین سنی بیماران، حدود ۳۷ سال گزارش شد (۲۰).

تحقیقی در سال ۲۰۰۷، توسط دکتر souissi A و همکاران در یک بیمارستان آموزشی در کشور تونس انجام شد. در یک مطالعه ی گذشته نگر، تمامی بیمارانی که با تشخیص واکنش دارویی پوستی در سرویس پوست این بیمارستان در یک دوره ی ۳ ساله (از ژانویه ی ۲۰۰۲ تا دسامبر ۲۰۰۴) بستری شده بودند، شناسایی شدند. در مجموع، ۲۸ بیمار وارد مطالعه شدند که شامل ۱۸ نفر زن (حدود ۶۳,۲٪) و ۱۰ نفر مرد (۳۶,۸٪) بودند. راش های ماکولوپاپولر و پاپولر، بیش ترین واکنش دارویی را به خود اختصاص دادند (حدود ۲۵٪) واکنش کهیری و واکنش دارویی ثابت در رتبه های بعدی قرار گرفتند. آنتی بیوتیک ها و سپس داروهای

ضدالتهابی غیراستروئیدی ، به عنوان شایع ترین داروهای ایجاد کننده ی واکنش شناسایی شدند. میانگین سنی بیماران، حدود ۴۰ سال گزارش شد (۲۱).

_ تحقیقی توسط دکتر Amparo Herná'ndez-Salazar و همکاران در سال ۲۰۰۰ در یکی از بیمارستان های شهر مکزیک انجام شد. در این مطالعه ی کوهورت آینده نگر، در یک دوره ی ۱۰ ماهه (فوریه تا نوامبر ۲۰۰۰) تمام بیمارانی که در آن بیمارستان بستری شدند ارزیابی شده و بیماران با تشخیص واکنش دارویی پوستی شناسایی شدند. در مجموع ۳۵ بیمار (۰,۷ درصد) در بین ۴۷۸۵ بیمار واکنش دارویی پوستی داشتند. میانگین سنی بیماران ، ۴۵,۶ (۸۹-۱۷) سال بود. بیشترین زمان بروز واکنش ، در هفته ی اول بعد از مصرف دارو بود. بیشترین واکنش دارویی پوستی ، راش موریلی فرم (۵۱,۲٪) و سپس کهیر (۱۲,۲٪)، اریتم مولتی فرم (۴,۹٪) بودند. شایع ترین داروها، کوآموکسی کلاو، آمفوتریپسین b و متی مازول بودند. افراد سرکوب ایمنی ، مبتلایان به لوپوس، ایدز و لنفوم غیر هوچکین بیشتر به واکنش های پوستی مبتلا شدند. یک مورد مورتالیتی در بین این بیماران گزارش شد (۲۲).

_ تحقیقی توسط دکتر F.Fiszenson-Albala و همکاران در سال ۲۰۰۰ در یکی از بیمارستان های شهر پاریس انجام شد. در یک مطالعه ۶ ماهه آینده نگر (نوامبر ۲۰۰۰ تا می ۲۰۰۱) تمام بیماران با واکنش های دارویی پوستی شناسایی شدند. تعداد ۴۸ بیمار از ۱۳۲۹۴ بیمار بستری (۰,۳٪) دارای معیار مطالعه بودند . ۵۲ درصد بیماران مرد و ۴۸ درصد زن بودند. میانگین سنی بیماران ، ۵۹/۷ سال گزارش شد. شایع ترین واکنش ها شامل: راش اگزانتمایی (۵۷٪) ، کهیر (۱۶٪) ، واسکولیت (۸٪) بودند. در حدود ۲۰ درصد بیماران، واکنش دارویی پوستی شدید گزارش شد که شامل DRESS (۱۰٪) ، اریترودرمی (۸٪) و استیون جانسون و TEN (۲٪) بودند. شایع ترین داروها شامل آنتی بیوتیک ها بخصوص پنی سیلین (۵۵,۹٪) ، داروهای کموتراپی (۱۰,۵٪) ، آنتی پلاکت ها، هیدروکسی کلروکین و دیورتیک ها (هرکدام ۴,۲٪) بودند. شایع ترین اختلالات زمینه ای همراه شامل: عفونت HIV (۱۹٪) ، بیماری های بافت همبند (۱۰٪) و هپاتیت ویروسی یا اتوایمیون (۱۲٪) بودند. ۳۱ درصد بیماران، سابقه ی واکنش دارویی ایمونولوژیک داشتند (۲۳).

__ در یک مطالعه ی آینده نگر که در فاصله ی ۱ دسامبر ۱۹۹۷ تا ۳۱ دسامبر ۱۹۹۹ توسط دکتر Bernard Yu-Hor Thong و همکاران در یکی از بیمارستان های انگلستان انجام شد، در مجموع ۲۱۰ بیمار از ۹۰۹۱۰ بیمار، دارای واکنش دارویی پوستی شناخته شدند (۰,۲٪). آنتی بیوتیک ها و داروهای آنتی اپیلپتیک، در حدود ۷۵ درصد موارد را شامل شدند. شایع ترین داروی مسئول، پنی سیلین گزارش شد. شایع ترین واکنش ها شامل: راش ماکولوپاپولر (۶۲,۷٪)، کهیر (۱۷,۹٪) و اریترودرمی (۱۱,۹٪) بودند. ۹۱ بیمار مرد (۴۳,۳٪) و ۱۱۹ بیمار زن (۵۶,۷٪) بودند.

میانگین سنی بیماران، $18,9 \pm 54,9$ گزارش شد. تظاهرات سیستمیک در ۳۰ درصد بیماران مشاهده شد که شایع ترین آن هپاتیت و سپس تب بودند. آنافیلاکسی دیده نشد و مورتالیتی در حدود ۰,۰۰۹٪ گزارش شد (۲۴).

__ تحقیقی در سال ۱۹۷۵ توسط دکتر Michael Bigby و همکاران در شهر بوستون انجام شد که در فاصله ی بین جون ۱۹۷۵ تا جون ۱۹۸۲، تعداد ۳۴۷ بیمار از کل ۱۵۴۳۸ بیمار (۲,۲٪) دارای واکنش دارویی پوستی گزارش شدند. شایع ترین داروهای مسئول، آنتی بیوتیک ها (به ترتیب: آموکسی سیلین، تری متوپریم سولفامتوکسازول و آمپی سیلین) بودند. میانگین سنی بیماران، ۴۸,۳ سال گزارش شد. (۲۵)

__ تحقیقی توسط دکتر M. Sushma و همکاران به صورت گذشته نگر در طول یک دوره ی ۹ ساله (ژانویه ی ۱۹۹۴ تا دسامبر ۲۰۰۲) در بخش درماتولوژی یکی از بیمارستان های شهر Bangalor در کشور هند انجام شد. از بین ۳۵۴۲ بیمار، ۴۰۴ نفر (۱۱,۴٪) با واکنش دارویی پوستی شناسایی شدند که ۵۲ درصد مرد و ۴۸ درصد زن بودند. شایع ترین بازه ی سنی، ۲۱-۴۰ سال گزارش شد. شایع ترین واکنش های دارویی شامل: راش ماکولوپاپولر (۴۲,۷٪)، استیون جانسون (۱۹,۵٪) و واکنش دارویی ثابت (۱۱,۴٪) بودند. شایع ترین داروها شامل آنتی بیوتیک ها (۴۵ درصد و بیشترین میزان فلوروکینولون ها)، آنتی اپیلپتیک ها (۱۹٪) و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (۱۹٪) بودند (۲۶).

__ مطالعه ای توسط دکتر Luigi Naldi و همکاران در کشور ایتالیا در شهر میلان انجام شد که در فاصله ی بین ژانویه ی ۱۹۹۶ تا دسامبر ۱۹۹۷، تمامی بیماران با واکنش های دارویی از چهار ناحیه از شهر (با جمعیت

حدود ۲۰ میلیون نفر) شناسایی شدند. از بین ۴۹۷۴ بیمار، ۲۲۲۴ بیمار (۴۴,۷٪) با واکنش دارویی پوستی گزارش شدند. ۶۳,۲۹ درصد موارد بیماران زن و ۳۶,۷ درصد مرد بودند. شایع ترین داروها شامل آنتی بیوتیک ها (به ترتیب: کوتری موکسازول، سفالوسپورین ها و فلوروکینولون ها)، NSAIDs، داروهای مسکن و مواد رادیوکنتراست بودند. در ۳۷۲ مورد (۱۶,۹٪)، واکنش جدی گزارش شد که شامل آنژیوادم (۱۷۱ مورد)، اریتم مولتی فرم (۶۸ مورد) و فتوسنسیتیویتی (۳۷ مورد) بودند. مورتالیتی گزارش نشد (۲۷).

__ مطالعه ای به صورت گذشته نگر توسط دکتر AD East-Innis و همکاران در یک بیمارستان دانشگاهی در جامائیکا انجام شد. تمامی بیمارانی که در فاصله ی یک ژانویه ی ۱۹۹۷ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۰۵، با تشخیص واکنش دارویی پوستی بستری شده بودند شناسایی شدند. نسبت زن به مرد، ۲,۲:۱ گزارش شد. شایع ترین دارو های مسبب شامل آنتی بیوتیک ها (۴۶,۳٪)، آنتی اپیلپتیک ها (۲۴,۴٪) و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (۹,۷٪) بودند. فنی توئین، کاربامازپین و آموکسی سیلین بیشترین تعداد را به خود اختصاص دادند. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی شامل: راش اگزانتماپی (۴۲,۶٪)، اریتم مولتی فرم (۱۲,۹٪)، TEN (۱۰,۹٪) و SJS (۹,۹٪) بودند. میزان مورتالیتی، ۳,۹ درصد گزارش شد (۲۸).

__ در تحقیقی که توسط Nilesh Mahatme و همکاران در بخش پوست یکی از بیمارستان های هند انجام شد، یک مطالعه ی آینده نگر در فاصله ی دسامبر ۲۰۱۰ تا جون ۲۰۱۱ بیمارانی که به صورت بستری یا سرپایی به این بخش مراجعه کردند ارزیابی شدند و بیماران دارای واکنش دارویی پوستی انتخاب شدند. در صورتی که بیشتر از یک دارو توسط بیمار مصرف شده بود، دارویی که بیشترین احتمال ایجاد واکنش را داشت به عنوان داروی مسئول انتخاب شد. در مجموع، تعداد ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند. شایع ترین سن بیماران، ۵۱-۶۰ سال (۴۰٪) و بعد از آن ۳۱-۴۰ سال (۲۰٪) گزارش شد. نسبت مرد به زن ۰,۹:۱ (با شیوع کمتر) بود. پیرترین بیمار ۸۰ سال و جوان ترین بیمار، ۱۱ سال داشتند. شایع ترین زمان بروز واکنش، در ۵۲٪ بیماران بین ۲۴ ساعت تا هفته ی اول و به ترتیب ۳۰٪ کمتر از ۲۴ ساعت و ۱۸٪ بالای یک هفته گزارش شد. شایع ترین واکنش ها به ترتیب شامل: کهیر (۳۰٪)، واکنش دارویی ثابت (FDE ۲۴٪)، راش ماکولوپاپولر (۱۲٪) بودند. شایع

ترین داروها شامل : آنتی میکروبیال ها (۴۸٪) ، NSAIDS (۲۴٪) ، داروهای ضد فشارخون (۸٪) و ضد تشنج ها (۴٪) بودند. سیپروفلوکساسین (۵۰٪) و سپس کوتری موکسازول (۲۵٪)، شایع ترین داروها گزارش شدند (۲۹).

__ در مطالعه ای که توسط Dr. Mitali Dua و همکاران در بیمارستان Mathura Das Mathur)

یکی از بیمارستان های آموزشی هند) انجام شد، در یک بازه ی زمانی ۱۲ ماهه (ژانویه ۲۰۱۴ تا دسامبر ۲۰۱۴) ، تمامی بیمارانی که به طور سرپایی به درمانگاه پوست بیمارستان مراجعه کرده و مشکوک به واکنش دارویی پوستی بودند، وارد مطالعه شدند. در مجموع تعداد این بیماران ۶۰ نفر گزارش شد. تعداد ۳۸ بیمار (۶۳،۳۳٪) مرد و ۲۲ بیمار (۳۶،۶۶٪) زن بودند. بیشترین بازه ی سنی، ۱۶-۳۰ سال (۴۵٪) و سپس ۳۱-۴۵ سال (۳۰٪) بود. شایع ترین دارو ها شامل آنتی اپیلپتیک ها در ۲۱ مورد (۳۵٪) ، آنتی بیوتیک ها در ۱۷ مورد (۲۸،۳۳٪) ، NSAIDs در ۷ مورد (۱۱،۶٪) داروهای ضد سل در ۳ مورد (۵٪) بودند. سایر داروها شامل انالاپریل، لوزارتان ، گلی بن کلامید، ایزوترتینوئین و آلپورینول بودند. شایع ترین واکنش های دارویی شامل : استیون جانسون در ۱۴ بیمار (۲۳،۳٪) ، راش ماکولوپاپولر در ۱۱ بیمار (۱۸،۳۳٪) ، Toxic epidermal necrolysis در ۹ بیمار (۱۵،۵٪) ، کهیر و واکنش دارویی ثابت در ۶ بیمار (۱۰٪) بودند. ۲ مورد اریترودرمی گزارش شد. ۳۱٪ این موارد به عنوان شدید در نظر گرفته شدند چون باعث بستری شدن در بیمارستان شدند (۳۰).

__ مطالعه ای گذشته نگر توسط دکتر DEEPAK DIMRI و همکاران در سال ۲۰۱۴ در یکی از بیمارستان های آموزشی هند انجام شد. در فاصله ی ۱ ژانویه ی ۲۰۱۲ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۴ ، تمامی بیمارانی که به طور سرپایی به درمانگاه ها و بخش های مختلف بیمارستان مراجعه کرده بودند و نیز بیماران بستری در بیمارستان که مشکوک به واکنش دارویی پوستی بودند بررسی شدند. در مجموع، ۱۱۱ بیمار گزارش شدند. تعداد ۶۶ بیمار (۵۹،۵٪) زن و ۴۵ بیمار مرد (۴۰،۵٪) بودند. شایع ترین گروه سنی، ۲۰-۳۵ سال با فراوانی ۴۱ نفر (۳۶،۹٪) و میانگین سنی بیماران، 33.34 ± 18.7 بود. شایع ترین زمان بروز واکنش پوستی، در طول ۷ روز اول بعد از شروع دارو بود که در ۸۶ بیمار (۷۷،۵٪) گزارش شد. شایع ترین واکنش های دارویی پوستی به ترتیب شامل:

راش ماکولوپاپولر با فراوانی ۳۷ نفر (۳۳,۳٪)، pruritis با فراوانی ۱۶ نفر (۱۴,۴٪) و کهیر با فراوانی ۱۵ نفر (۱۳,۵٪) بودند. ۳ مورد (۲,۷٪)، زخم های مخاطی داشتند. شایع ترین داروهای مسبب شامل: آنتی بیوتیک ها (با فراوانی ۷۷ نفر و ۶۹,۴٪)، NSAIDs (با فراوانی ۷ نفر و ۶,۳۱٪) بودند. در بین آنتی بیوتیک ها، سفالوسپورین ها و فلوروکینولون ها شایع ترین دارو ها بودند. در ۶ نفر از بیماران (۵,۴٪)، مصرف کورتیکواستروئید ها گزارش شد (۳۱).

فصل دوم: اهداف و فرضيات

الف-هدف اصلی طرح :

تعیین واکنش های دارویی پوستی در بیماران بستری در بیمارستان بوعلی سینای قزوین.

ب-اهداف فرعی:

- ۱) تعیین فراوانی واکنش های دارویی پوستی
- ۲) تعیین فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس
- ۳) تعیین فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن
- ۴) تعیین فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی
- ۵) تعیین فراوانی انواع داروهای ایجاد کننده ی واکنش های پوستی
- ۶) تعیین رابطه ی بین فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی و جنس
- ۷) تعیین رابطه ی بین فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی و سن
- ۸) تعیین شایع ترین بیماری های زمینه ای یا علت منجر به استفاده ی دارو در دو جنس
- ۹) تعیین فراوانی انواع داروها در هر یک از انواع واکنش های پوستی

ج-اهداف کاربردی:

تعیین شیوع واکنش های دارویی پوستی و انواع بالینی آن، شناسایی داروهای پرخطر ، گروه های در معرض خطر از نظر سن و جنس ، جهت کمک به پیشگیری، تشخیص و درمان مناسب و به موقع واکنش های دارویی پوستی ناخواسته ی ایجاد شده و جلوگیری از بروز واکنش های ثانویه در اثر استفاده ی مجدد از داروهای پرخطر.

د-فرضیه ها:

۱) بین فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی و جنس ارتباط وجود دارد.

۲) بین فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی و سن ارتباط وجود دارد.

ه- سؤال های پژوهش:

۱) فراوانی واکنش های دارویی پوستی چقدر است؟

۲) فراوانی واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس چگونه است؟

۳) فراوانی واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن چگونه است؟

۴) فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی چگونه است؟

۵) فراوانی انواع داروهای ایجاد کننده ی واکنش های پوستی چگونه است؟

۶) شایع ترین بیماری زمینه ای یا علت منجر به استفاده ی دارو در دو جنس چیست ؟

۷) فراوانی انواع داروها در هر یک از انواع واکنش های پوستی چگونه است؟

فصل سوم : روش اجرای طرح

۳-۱ نوع مطالعه:

اپیدمیولوژیک توصیفی تحلیلی مقطعی

۳-۲ روش اجرا و طراحی مطالعه :

در این مطالعه ی اپیدمیولوژیک توصیف تحلیلی به روش گذشته نگر، تمام پرونده ها ی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی از خرداد ماه ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۴ از بایگانی بیمارستان بوعلی سینا جمع آوری شد و سپس پرونده بیماران دچار واکنش های دارویی پوستی جدا گردید و اطلاعات دموگرافیک به علاوه ی نوع دارو، نوع واکنش دارویی پوستی و بیماری زمینه ای همراه (علت مصرف دارو) در چک لیست ضمیمه ثبت شد. (حجم نمونه شامل تمامی موارد بیمارانی بود که در این محدوده ی زمانی با تشخیص واکنش دارویی بستری شده بودند).

۳-۳ جامعه ی مورد مطالعه:

پرونده ی بیماران بستری مبتلا به واکنش های دارویی در فاصله ی خرداد ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۴

۳-۴ روش نمونه گیری:

به روش سرشماری تمامی پرونده های موجود بیماران دچار واکنش دارویی در فاصله سال های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۴.

۳-۵ معیار های ورود به مطالعه:

تمامی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی بستری در بیمارستان بوعلی سینا در فاصله ی زمانی خرداد ماه ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۹۴.

۳-۶ معیار های خروج از مطالعه:

در صورتی که اطلاعات مربوط به دارو و بیمار ناقص بود (بیش از ۵۰ درصد اطلاعات مورد نظر) ، بیمار از مطالعه خارج می شد.

۳-۷ روش تجزیه و تحلیل داده ها:

با نرم افزار اس پی اس اس ۱۹ نتایج توصیفی استخراج و تحلیل داده ها با ازمونهای تی تست، کای دو و در صورت لزوم انووا با در نظر گرفتن سطح معنی داری ۰,۰۵ انجام شد.

۸-۳: ملاحظات اخلاقی:

تمامی اطلاعات بیمارانی که وارد تحقیق شدند، از قبیل اسم، محل زندگی، نوع بیماری، اطلاعات شخصی، محرمانه باقی می ماند و اطلاعات، به جز دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، در اختیار هیچ فرد یا دانشکده یا سازمان خاصی قرار نخواهد گرفت.

۹-۳: مشکلات و محدودیت ها:

داشتن جامعه ی مورد مطالعه با تعداد بیشتر قطعاً منجر به تحصیل نتایج دقیق تر و واقعی تر می شد، که به دلیل محدودیت در زمان و ثبت نشدن موارد واکنش های دارویی قبل از سال ۱۳۸۹ در سیستم بایگانی و عدم دسترسی به اطلاعات مربوط به سال های قبل، امکان پذیر نشد. مطالعات گذشته نگر با توجه به عدم دسترسی به خود بیمار و عدم معاینه ی بالینی بیمار، می تواند سبب محدود شدن یافته ها گردد.

جدول ۱: متغیر ها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
جنس	✓				✓		جنسیت بیماران مورد مطالعه بر اساس اطلاعات موجود در پرونده	زن/ مرد
سن	✓		✓				مدت زمانی که از تاریخ تولد فرد تا زمان بروز واکنش دارویی پوستی می گذرد	سال
نوع داروی مصرفی	✓				✓		نام داروی مصرف شده توسط بیمار که سبب بروز واکنش دارویی پوستی شده است.	ضد تشنج/ آنتی بیوتیک/ NSAID/ سایر
نوع واکنش دارویی پوستی	✓	✓			✓		یک واکنش پوستی که بعد از مصرف دارویی خاص در بدن ایجاد می شود	کهیر اریترودرمی راش ماکولوپاپولر واکنش دارویی ثابت اریتم مولتی فرم/ استیون جانسون/TEN واکنش پوسچولار سایر

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
بیماری زمینه ای یا علت مصرف دارو	✓				✓		بیماری زمینه ای یا علت مصرف دارو در فرد که باعث ایجاد واکنش دارویی پوستی شده است.	درد فارنژیت تشنج نامعلوم اختلالات خلقی عفونت پوست و مخاط پنومونی عفونت ادراری سرماخوردگی آسم نقرس گاستروانتریت فشار خون مالتیپل اسکلروزیس کanser پرست تهوع گاستریت اروزو مننژیت لنفادنوپاتی گردنی نورالژی صورت عفونت قارچی

برونشکتاری								
سل								
لوپوس سیستمیک								
زیبایی								

فصل چهارم: نتایج و یافته ها

یافته ها:

در این مطالعه تمام ۱۸۷ بیمار که تحت عنوان واکنش های دارویی در فاصله ی زمانی تعیین شده در بیمارستان بوعلی سینای قزوین بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند که تعداد ۱۰۳ نفر با تشخیص واکنش های دارویی پوستی بررسی شدند (۵۵٪).

از بین ۱۰۳ نفر جمعیت مورد مطالعه، ۳۹ نفر مرد بوده اند. (جدول ۲)

جدول ۲ - فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس

جنس	تعداد	درصد
مرد	۳۹ نفر	۳۷,۹٪
زن	۶۴ نفر	۶۲,۱٪
کل	۱۰۳ نفر	۱۰۰٪

شایعترین بازه ی سنی دارای واکنش های دارویی پوستی ۳۰-۴۹,۹ سال بوده است. (جدول ۳)

کمترین سن ، ۱۳ سال (زن) و بیشترین سن گزارش شده، ۸۰ سال (مرد) بوده است.

جدول ۳ - فراوانی بیماران مبتلا به واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن

بازه سنی	تعداد افراد	درصد
۱۰-۲۹,۹ سال	۲۱ نفر	۲۰,۴٪
۳۰-۴۹,۹ سال	۴۸ نفر	۴۶,۶٪
۵۰-۶۹,۹ سال	۲۸ نفر	۲۷,۲٪
۷۰=<	۶ نفر	۵,۸٪

شایع ترین واکنش دارویی پوستی، کهیر با فراوانی ۵۱ نفر و ۴۹,۵ درصد بوده است. ۱/۳ موارد کهیر همراه با آنژیوادم بوده است. (جدول ۴)

جدول ۴ - فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی

نوع واکنش دارویی	فراوانی	درصد
کهیر	۵۱ نفر	۴۹,۵٪
اریترودرمی	۲۳ نفر	۲۲,۳٪
راش ماکولوپاپولر	۱۹ نفر	۱۸,۴٪
واکنش دارویی ثابت	۳ نفر	۲,۹٪
اریتم مولتی فرم	۳ نفر	۲,۹٪
استیون جانسون	۳ نفر	۲,۹٪
واکنش دارویی پوسچولار	۱ نفر	۱٪

بالاترین میانگین های سنی، در گروه واکنش دارویی ثابت و استیون جانسون دیده شد. میانگین کلی سن بیماران، 42.50 ± 16.1 سال بوده است. (جدول ۵)

جدول ۵ - میانگین سنی بیماران در هر یک از انواع واکنش های دارویی پوستی

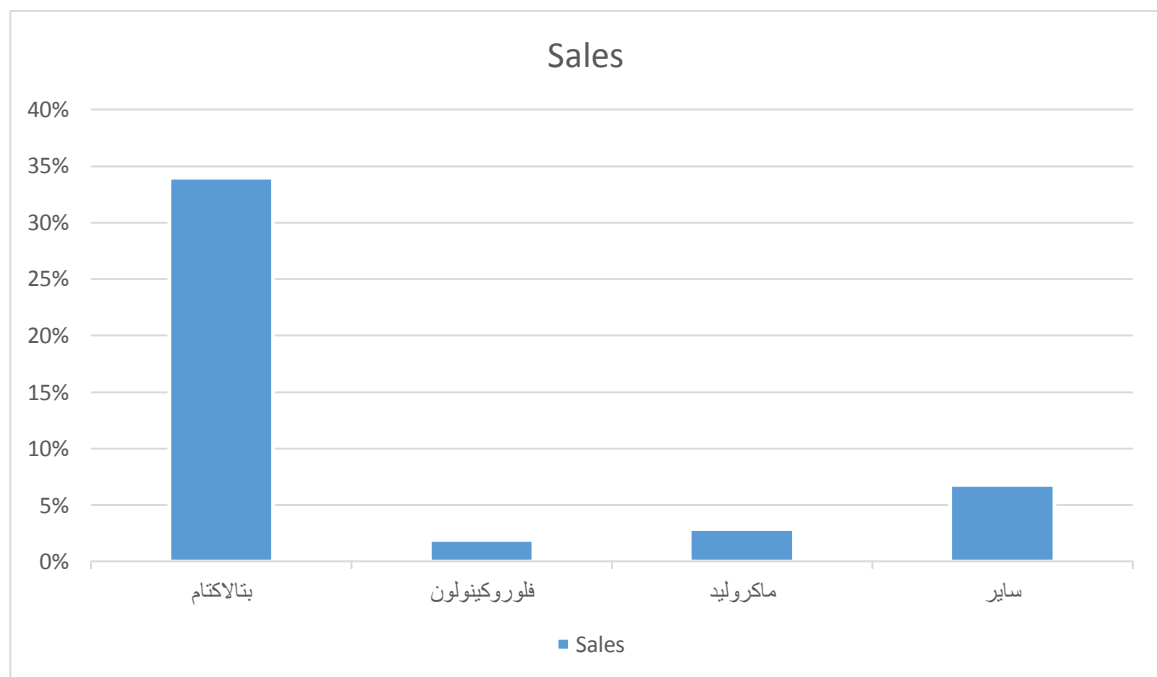
نوع واکنش دارویی پوستی	میانگین سنی (سال)
کهیر	42.43 ± 16.19
اریترودرمی	39.65 ± 15.20
راش ماکولوپاپولر	40.37 ± 16.67
واکنش دارویی ثابت	59.33 ± 9.07
اریتم مولتی فرم	44.00 ± 22.52
استیون جانسون	59.00 ± 9.64
واکنش دارویی پوسچولار	48.00
مجموع	42.50 ± 16.13

در سابقه مصرف دارویی، شایع ترین گروه دارویی، آنتی بیوتیک ها با فراوانی ۴۷ بیمار (۴۵,۶٪) بدست آمد. (جدول ۶)

جدول ۶ - فراوانی انواع دارو های ایجاد کننده ی واکنش های دارویی پوستی

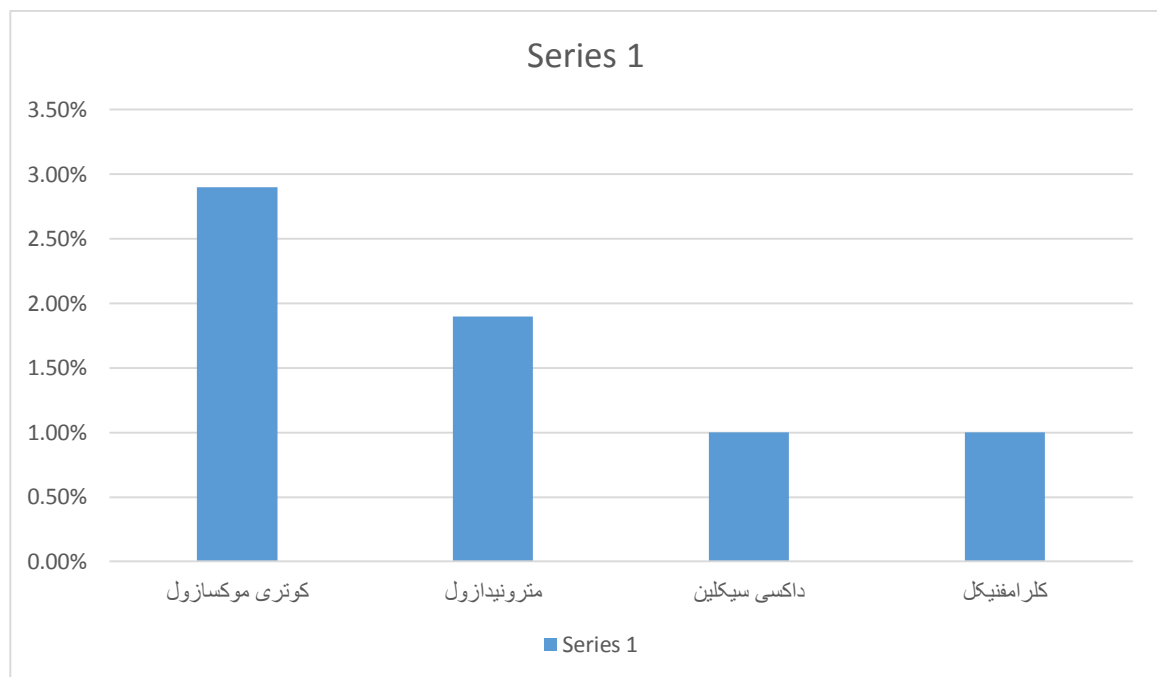
نوع داروی مصرفی	فراوانی افراد (نفر)	درصد
آنتی بیوتیک ها	۴۷	۴۵,۶٪
NSAIDS	۱۹	۱۸,۴٪
آنتی اپی لپتیک ها	۱۶	۱۵,۵٪
سایر	۲۱	۲۰,۴٪

در دسته ی آنتی بیوتیک ها، بتالاکتام ها با فراوانی ۳۵ نفر (۳۴٪) شایع ترین داروهای این دسته بودند. شایع ترین داروی این دسته وهم چنین شایع ترین داروی مطالعه، پنی سیلین ها با فراوانی ۱۴ نفر (۱۳,۶٪) بوده است. (نمودار ۱)



نمودار ۱- فراوانی انواع آنتی بیوتیک های اصلی در واکنش های دارویی پوستی

در مورد سایر آنتی بیوتیک ها، کوتری موکسازول با فراوانی ۳ نفر (۲,۹٪) شایع ترین دارو بوده است. مترونیدازول با فراوانی ۲ نفر (۱,۹٪) و داکسی سایکلین و کلرامفنیکل، هر کدام با فراوانی ۱ نفر (۱٪) به دست آمده اند. (نمودار ۲)



نمودار ۲- فراوانی انواع آنتی بیوتیک های فرعی (سایر آنتی بیوتیک ها) در واکنش های دارویی پوستی

در دسته ی NSAIDs دیکلوفناک شایع ترین دارو با فراوانی ۷ نفر (۶,۸٪) بوده است. (جدول ۷)

جدول ۷ - فراوانی انواع NSAIDs در واکنش های دارویی پوستی

نوع NSAIDs	فراوانی	درصد
دیکلوفناک	۷ نفر	۶,۸٪
سلکسیب	۴ نفر	۳,۹٪
ژلوفن	۳ نفر	۲,۹٪
ایبوپروفن	۳ نفر	۲,۹٪
ناپروکسن	۲ نفر	۱,۹٪

در دسته ی دارویی ضد تشنج ها شایع ترین دارو، کاربامازپین با فراوانی ۸ نفر (۷,۸٪) بوده است. (جدول ۸)

جدول ۸ - فراوانی انواع داروهای ضد تشنج در واکنش های دارویی پوستی

نوع داروی ضد تشنج	فراوانی	درصد
کاربامازپین	۸ نفر	۷,۸٪
فنی توئین	۳ نفر	۲,۹٪
لاموتریزین	۲ نفر	۱,۹٪
سدیم والپروات	۲ نفر	۱,۹٪
گاباپنتین	۱ نفر	۱٪

در دسته ی سایر داروها ، کورتیکواستروئید ها با فراوانی ۵ نفر (۴,۹٪) شایع ترین دارو ها بوده اند. ۴ دارو نامعلوم بوده است. (جدول ۹)

جدول ۹ - فراوانی سایر داروهای ایجاد کننده ی واکنش های دارویی پوستی

نوع دارو	فراوانی	درصد
کورتیکواستروئید	۵ نفر	۴,۹٪
نامعلوم (چند دارویی)	۴ نفر	۳,۹٪
آلوپرینول	۲ نفر	۱,۹٪
کاپتوپریل	۲ نفر	۱,۹٪
هیدروکسی کلروکین	۱ نفر	۱٪
ترینافین	۱ نفر	۱٪
ضد سل	۱ نفر	۱٪
پلازیل	۱ نفر	۱٪
واکسن پنوموکوک	۱ نفر	۱٪
بوتاکس	۱ نفر	۱٪
هالوپریدول	۱ نفر	۱٪
رسپیریدون	۱ نفر	۱٪

به طور کلی، شایع ترین داروهای ایجاد کننده ی واکنش های پوستی، به ترتیب شامل: پنی سیلین (با فراوانی ۱۴ نفر و ۱۳,۶٪)، کاربامازپین (با فراوانی ۸ نفر و ۷,۸٪)، دیکلوفناک (با فراوانی ۷ نفر و ۶,۸٪)، سفتریاکسون (با فراوانی ۶ نفر و ۵,۸٪)، کورتیکواستروئیدها (با فراوانی ۵ نفر و ۴,۹٪)، سفالکسین، آموکسی سیلین، سلکسیب و داروهای نامعلوم (هر کدام با فراوانی ۴ نفر و ۳,۹٪) بوده اند.

در بررسی ارتباط بین انواع واکنش های دارویی پوستی و سن، p-value محاسبه شده، ۰,۳۹۶ بود که در نتیجه ، ارتباط معناداری بین انواع واکنش های دارویی پوستی و سن وجود نداشت. (جدول ۱۰)

جدول ۱۰ - فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب سن

نوع واکنش دارویی پوستی	۱۰-۲۹,۹ سال (فراوانی / درصد)	۳۰-۴۹,۹ سال (فراوانی / درصد)	۵۰-۶۹,۹ سال (فراوانی / درصد)	≥ ۷۰ سال (فراوانی / درصد)
کهیر	۱۱ (۵۲,۴٪)	۲۴ (۵۰٪)	۱۲ (۴۲,۹٪)	۴ (۶۶,۷٪)
اریترودرمی	۵ (۲۳,۸٪)	۱۳ (۲۷,۱٪)	۵ (۱۷,۹٪)	۰ (۰٪)
راش ماکولوپاپولر	۵ (۲۳,۸٪)	۷ (۱۴,۶٪)	۶ (۲۱,۴٪)	۱ (۱۶,۷٪)
واکنش دارویی ثابت	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۳ (۱۰,۷٪)	۰ (۰٪)
اریتم مولتی فرم	۰ (۰٪)	۲ (۴,۲٪)	۰ (۰٪)	۱ (۱۶,۷٪)
استیون جانسون	۰ (۰٪)	۱ (۲,۱٪)	۲ (۷,۱٪)	۰ (۰٪)
واکنش دارویی پوسچولار	۰ (۰٪)	۱ (۲,۱٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
مجموع	۲۱ (۱۰۰٪)	۴۸ (۱۰۰٪)	۲۸ (۱۰۰٪)	۶ (۱۰۰٪)

در بررسی ارتباط بین انواع واکنش های دارویی پوستی و جنس، در واکنش های اریتم مولتی فرم، استیون جانسون و واکنش پوسچولار، میزان شیوع در مرد ها بیشتر از زن ها بوده است. (جدول ۱۱)

p-value محاسبه شده، ۰,۵۴ بود که در نتیجه ارتباط معناداری بین انواع واکنش های دارویی پوستی و جنس وجود نداشت.

جدول ۱۱ - فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب جنس :

انواع واکنش های دارویی پوستی	مرد (نفر)	درصد	زن (نفر)	درصد
کهیر	۱۹	٪۴۸,۷	۳۲	٪۵۰
اریترودرمی	۹	٪۲۳,۱	۱۴	٪۲۱,۹
راش ماکولوپاپولر	۵	٪۱۲,۸	۱۴	٪۲۱,۹
واکنش دارویی ثابت	۱	٪۲,۶	۲	٪۳,۱
اریتم مولتی فرم	۲	٪۵,۱	۱	٪۱,۶
استیون جانسون	۲	٪۵,۱	۱	٪۱,۶
واکنش دارویی پوسچولر	۱	٪۲,۶	۰	٪۰

درد (pain) شایع ترین علت مصرف دارو در پرونده ی بیماران ذکر شده بود که درد می تواند به علل زمینه ای مختلف مرتبط باشد. اختلالات خلقی نیز می تواند شامل بیماری دوقطبی، اضطراب و افسردگی باشد. (جدول ۱۲)

جدول ۱۲ - بیماری های زمینه ای یا علت مصرف دارو در واکنش های دارویی پوستی:

بیماری زمینه ای یا علت مصرف دارو	تعداد (نفر)	درصد
درد	۲۰	٪۱۹,۴
فارنژیت	۱۶	٪۱۵,۵
تشنج	۹	٪۸,۷
نامعلوم	۹	٪۸,۷
اختلالات خلقی	۷	٪۶,۸
عفونت پوست و مخاط	۷	٪۶,۸
پنومونی	۶	٪۵,۸
عفونت ادراری	۵	٪۴,۹
سرماخوردگی	۵	٪۴,۹
آسم	۱	٪۱
نقرس	۲	٪۱,۹
گاستروانتریت	۲	٪۱,۹
هایپر تنشن	۲	٪۱,۹
ام اس	۱	٪۱
سرطان پستان	۱	٪۱
تهوع	۱	٪۱
گاستریت اروزو	۱	٪۱
مننژیت	۱	٪۱
لنفادنوپاتی گردنی	۱	٪۱
نورالژی صورت	۱	٪۱
عفونت قارچی	۱	٪۱
کازمتیک	۱	٪۱
برونشکتازی	۱	٪۱
سل	۱	٪۱
لوپوس	۱	٪۱

از ۲۰ مورد درد، ۱۸ مورد ناشی از مصرف NSAID ها بوده (۷ مورد دیکلوفناک)، ۱ مورد گاباپنتین و یک مورد کورتیکواستروئید گزارش شده است.

از ۱۶ مورد فارنژیت، همگی به علت مصرف آنتی بیوتیک های بتالاکتام بوده است (۱۴ مورد پنی سیلین، یک مورد آموکسی سیلین و یک مورد کوآموکسی کلاو).

از ۹ مورد تشنج، ۵ مورد به علت مصرف کاربامارپین ، ۳ مورد به علت فنی توئین و ۱ مورد ناشی از سدیم والپروات بوده است. اختلالات خلقی بیشتر با داروهای ضد تشنج تثبیت کننده ی خلق از قبیل کاربامازپین و لاموتریژین در ارتباط بوده اند(در ۵ مورد).

در ۲ مورد نقرس، آلپورینول مصرف شده که در یک مورد منجر به استیون جانسون و در مورد دیگر باعث کهیر شده است.

در یک مورد ام اس، واکنش دارویی پوستی ناشی از پردنیزولون و در مورد لوپوس ، ناشی از هیدروکسی کلروکین بوده است. در گاستریت اروزو به علت مصرف کلاریترومایسن و در آسم، به علت مصرف پردنیزولون واکنش پوستی ایجاد شده است. یک مورد تزریق بوتاکس صورت به علت کازمتیک گزارش شده که منجر به کهیر و آنژیوادم شده است.

در بررسی ارتباط بین انواع واکنش های دارویی و نوع داروی مصرفی، p-value محاسبه شده برابر ۰,۰۰ بدست آمد که ارتباط بین این دو متغیر را نشان می دهد (جدول ۱۳)

جدول ۱۳ - فراوانی انواع واکنش های دارویی پوستی بر حسب انواع داروها

نوع واکنش دارویی پوستی	آنتی بیوتیک (تعداد / درصد)	NSAID (تعداد / درصد)	آنتی اپی لپتیک (تعداد / درصد)	سایر (تعداد / درصد)
کهیر	۲۹ (۶۱,۷٪)	۱۴ (۷۳,۷٪)	۱ (۶,۳٪)	۷ (۳۳,۳٪)
اریترودرمی	۵ (۱۰,۶٪)	۳ (۱۵,۸٪)	۹ (۵۶,۳٪)	۶ (۲۸,۶٪)
راش ماکولوپاپولر	۹ (۱۹,۱٪)	۲ (۱۰,۵٪)	۴ (۲۵٪)	۴ (۱۹٪)
واکنش دارویی ثابت	۱ (۲,۱٪)	۰ (۰٪)	۱ (۶,۳٪)	۱ (۴,۸٪)
اریتم مولتی فرم	۲ (۴,۳٪)	۰ (۰٪)	۱ (۶,۳٪)	۰ (۰٪)
استیون جانسون	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۳ (۱۴,۳٪)
واکنش دارویی پوسچولار	۱ (۲,۱٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ بحث:

بدون شک واکنش های دارویی پوستی (ACDRs یا Adverse cutaneous Drug Reactions) یکی از حاد ترین اشکال واکنش های دارویی است که منجر به بستری بیمار در بیمارستان می گردد. مطالعه ما نشان داد که ACDRs ، شایع ترین نوع در بیماران بستری در بیمارستان بوعلی سینای قزوین با تشخیص واکنش دارویی بوده است (۵۵٪). اگرچه اشکال بالینی شدید و کشنده واکنش های دارویی پوستی از قبیل استیون جانسون و TEN نادرترند و حدود ۲٪ موارد را در بیماران بستری ناشی از ADRs (Adverse Drug Reactions) را شامل می شوند، ولی شیوع ACDRs بطور کلی بین ۲۹-۲۴ درصد متغیر است (۹). مطالعه ای که توسط Naldi از ایتالیا انجام شد شیوع ACDRs را ۴۴٫۷٪ ذکر کرده است (۲۷). بررسی مطالعات cohort در بیماران بستری در بیمارستان ها ، شیوع واکنش های دارویی پوستی را بین ۱/۱۰۰۰ تا ۲ درصد متفاوت ذکر می کنند. با توجه به اینکه خیلی از موارد ACDRs در بیماران بستری ثبت نمی شوند و یا سرپایی درمان می گردند، لذا به نظر می رسد که آمار، بیشتر نیز باشد.

یافته های ما نشان داد که شیوع واکنش های دارویی پوستی در زنان بیشتر از مردان است که با سایر مطالعات همخوانی دارد (۶۲٫۱۳٪). اغلب مطالعات نیز حاکی از آن است که احتمال واکنش های دارویی پوستی در F>M است. مطالعه ی مختاری و همکاران از اصفهان در سال ۲۰۱۴ نشان داد که نسبت ابتلا در زنان نسبت به مردان ۱:۵۵٫۱ می باشد (۱۹). در مطالعه ی DEEPAK در سال ۲۰۱۶ شیوع در زنان نسبت به مردان ، ۵۹٫۵ درصد در مقابل ۴۰٫۵ درصد بوده است (۳۱). بررسی های اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که احتمال واکنش های دارویی پوستی در زنان بیشتر از مردان است که این امر می تواند ناشی از اختلاف در فارماکوکینتیک و یا مصرف بیشتر دارو و یا عوامل هورمونی باشد (۱۹).

شایع ترین سن ابتلا به واکنش های دارویی پوستی در بیماران مورد مطالعه ی ما، ۴۰-۳۰ سال بوده است که با سایر مطالعات همخوانی دارد. در مطالعه ی MITALI و همکاران در سال ۲۰۱۶ بیشترین سن ۳۰-۱۶ سال گزارش شده است (۴۵٪) (۳۰)، اگرچه احتمال بروز واکنش های دارویی در افراد مسن به علت مصرف داروی فراوان و تغییر در فارماکودینامیک بیشتر است ولی بروز واکنش های دارویی حاد به ویژه واکنش های آلرژیک در بالغین و اوایل میانسالی شایع تر است (۹). در مطالعه ی ما فقط ۱۰٪ بیماران ACDRs ، سن بالای ۶۰ سال داشته اند.

واکنش های دارویی پوستی می توانند تمامی اشکال بیماری های پوستی را تقلید نمایند ولی شایع ترین اشکال بالینی شامل راش های ماکولوپاپولر و کهیری می باشند. مطالعه ی ما نشان داد که ۴۹٫۵٪ موارد ACDRs در بیماران منجر به بستری در بیمارستان، از نوع کهیری حاد بوه است که در ۱/۳ بیماران همراه با آنژیوادم بوده

است. اگرچه مطالعات نشانگر این است که راش های ماکولوپاپولر شایعتر از کهیر می باشد. در مطالعه ی فرشچیان و همکاران از همدان نیز کهیر با ۵۲٫۹٪ شایع ترین تظاهر بالینی واکنش های دارویی پوستی بوده است.

مطالعه ی ما نشان داد که اریترودرمی با ۲۲٫۳٪، دومین نوع شایع ACDRS بوده است. اگرچه این آمار بالاتر از سایر مطالعات است. اصطلاح اریترودرمی به التهاب پوست گفته می شود که قسمت وسیعی از پوست بدن را درگیر می نماید که در نوع حاد آن می تواند تظاهراتی از واکنش دارویی پوستی باشد. بیشترین داروهایی که می توانند باعث ایجاد اریترودرمی شوند آنتی بیوتیک ها از قبیل سولفونامیدها، پنی سیلین ها و نیز آنتی مالاریاها و ضد تشنج ها و آلپورینول می باشد. در برخی مطالعات نیز اریترودرمی به عنوان ACDRS گزارش شده است. به عنوان مثال در مطالعه ی دکتر امیر حسین احسانی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در بیمارستان رازی تهران، اریترودرمی با ۱۳٫۷٪، در رتبه ی دوم بعد از راش موریلی فرم گزارش شده است (۱۶). در مطالعه ی مشابه از ایران (مختاری) در سال ۲۰۱۴، در ۱٫۱٪ بیماران (۱۹) و یا در مطالعه ی MITALI و همکاران در سال ۲۰۱۶، ۳٫۲٪ اریترودرمی گزارش شده است (۳۰). بالا بودن آمار ما می تواند ناشی از این باشد که خیلی از موارد بیماری های پوستی از قبیل کهیر، راش ماکولوپاپولر، استیون جانسون، اگزمای اکسفولیاتیو در مراحل حاد و یا نهایی می تواند به صورت اریترودرمی بروز کند و این امر می تواند منجر به اشتباه در ثبت تشخیص نهایی پرونده های بیماران با ACDRS باشد و احتمال می رود راش های ماکولوپاپولر در خیلی از بیماران به اشتباه اریترودرمی ذکر شده باشد.

شیوع راش ماکولوپاپولر در بیماران مورد مطالعه ی ما ۱۸٫۴٪ گزارش شد هرچند که اغلب مطالعات حاکی از این است که راش ماکولوپاپولر شایع ترین نوع تظاهر واکنش دارویی پوستی است. (در مطالعه ی رحمتی در سال ۲۰۰۹ از ایران شیوع راش های ماکولوپاپولر و نیز مختاری در سال ۲۰۱۴ از اصفهان راش ماکولوپاپولر در بستری اولیه از شیوع بیشتری برخوردار بوده است (۳۲ و ۱۹)).

شیوع استیون جانسون در بیماران ما ۲٫۹٪ بود که می تواند ناشی از نبودن بخش مراقبت های ویژه بیماران پوستی در این مرکز باشد که سبب ارجاع بیماران به مراکز مجهزتر شده است. در مطالعه ی مختاری از اصفهان، تشخیص نهایی ۳۱٫۹٪ از بیماران، استیون جانسون بود (علی رغم تشخیص اولیه راش ماکولوپاپولر) (۱۹). آلپورینول در برخی نژادها از قبیل آسیایی ها بیشتر می تواند باعث استیون جانسون شود. لذا شناسایی افراد مستعد به CADR (Cutaneous Adverse Drug Reactions) می تواند ما را در تجویز دارو محتاط تر کند (۹).

در مطالعه‌ی ما یک مورد واکنش دارویی پوسچولار گزارش شد که ناشی کوآموکسی کلاو بود. در مطالعه‌ی مشابه توسط DEEPAK نیز واکنش دارویی پوسچولار در ۲,۷٪ از بیماران گزارش شده است اما به داروهای ایجاد کننده اشاره ای نشده است (۳۱). مطالعات نشان می دهد که در واکنش های دارویی پوسچولار ، ۸۰٪ آنتی بیوتیک ها مسئول می باشند (۹).

واسکولیت در مطالعات مختلف گاهی به عنوان واکنش دارویی پوستی گزارش می شود. در مطالعه‌ی دکتر امیدیان و همکاران در اهواز (۱۸) میزان واسکولیت ۷,۷٪ (در ۷ بیمار) و در مطالعه‌ی دکتر F.Fiszenson و همکاران در پاریس (۲۳) ، ۸٪ (در ۴ بیمار) گزارش شد. در مطالعه‌ی ما واسکولیت یافت نشد که می تواند ناشی از عدم شناخت کامل این نوع از واکنش دارویی پوستی و یا عدم توجه به یافته های بالینی واسکولیت در بیماران مورد مطالعه باشد. طیف واکنش های دارویی پوستی واسکولیتی از پورپورا تا واسکولیت نکروزان متغیر است (۹).

هرچند واکنش های دارویی پوستی حاد ترند ولی داروهای مسئول که سبب ACDrs می شوند محدود ترند. مثلاً واکنش های دارویی پوستی به صورت حاد در خیلی از داروهای رایج که روزمره مصرف می شوند از قبیل دیگوسین، آنتی اسید ها، پروپرانولول ، اسپرونولاکتون، گلیسرین تری نترات، استامینوفن ، میریدین، آمینوفیلین، پردنیزون، سالبوتامول و دیازپام خیلی نادرند (۹). مطالعه‌ی ما نشان می دهد که شایع ترین داروها که سبب واکنش های دارویی پوستی می شوند شامل ۳ گروه دارویی هستند به ترتیب شامل: آنتی بیوتیک ها (پنی سیلین، سفتریاکسون، سفالکسین، آموکسی سیلین)، NSAIDS (دیکلوفناک ، سلکسیب، ژلوفن و ایبوپروفن) و داروهای ضد تشنج (کاربامازپین و فنی توئین ، لاموتریژین و سدیم والپرات) بوده اند. شایع ترین دسته‌ی دارویی مسبب واکنش دارویی پوستی، آنتی بیوتیک ها (در ۴۵,۶٪ موارد) بوده اند که با مطالعات دیگر همخوانی دارد. آنتی بیوتیک مسئول در ۸۰٪ موارد، از دسته‌ی بتالاکتام ها بوده است. مطالعه‌ی راجا از هند در سال ۲۰۱۶ نشان داد که آنتی بیوتیک ها شایع ترین عامل در واکنش های دارویی پوستی هستند (۳۳) در سایر مطالعات انجام شده از ایران نیز آنتی بیوتیک ها به عنوان شایع ترین دارویی مسئول واکنش دارویی پوستی ذکر شده اند که شاید مرتبط با مصرف بسیار زیاد آنتی بیوتیک ها باشد (۱۶ و ۱۷ و ۱۸). در مطالعه‌ی ما، NSAIDS در ۱۸,۴٪ موارد و ضد تشنج ها با ۱۵,۵٪، در رتبه‌ی دوم و سوم داروهای شایع در ACDrs می باشند که با سایر مطالعات همخوانی دارد.

از داروهای دیگر که کمتر مصرف می شوند ولی احتمال ایجاد واکنش های دارویی پوستی دارند می توان به برخی موارد اشاره کرد از قبیل آنتی مالاریا، تربینافین از ضد قارچ ها و یا واکسن پنوموکوک و نیز آلپورینول که نیاز به بحث دارد. هرچند که حساسیت ناشی از این موارد کمتر منجر به بستری بیمار در بیمارستان می

گردد. امروزه کهیر و آنژیوادم به عنوان عارضه‌ی شایع در بیماران اسفاده کننده از بوتاکس بویژه انواع غیر استاندارد مشاهده می شود که اغلب سبب بستری در بیمارستان نمی گردد. در مطالعه‌ی ما نیز یک مورد ناشی از بوتاکس گزارش شد که همراه کهیر و آنژیوادم بود. بنابراین لازم است در تزریق آن به ویژه در افرادی که سابقه‌ی حساسیت دارویی پوستی دارند، دقت بیشتری به عمل آید.

مسئله‌ی قابل توجه در مورد ACDRS ناشی از NSAIDs این بود که شیوع واکنش های دارویی پوستی ناشی از NSAIDs در زنان، سه برابر مردان بوده است (۱۴ مورد زن و ۵ مورد مرد) که شاید حاکی از مصرف بیشتر مسکن ها در زنان نسبت به مردان باشد و این امر نیاز به بررسی و فرهنگ سازی دارد.

مطالعه‌ی ما نشان داد در ۵ مورد، استروئید ها داروی مصرفی بیمار بوده و به عنوان عامل واکنش دارویی پوستی گزارش شده اند که در ۲ مورد دگزامتازون و در ۳ مورد پردنیزولون ذکر شده است. هرچند که نشانه های اندکی مبنی بر ایجاد ACDR ناشی از استروئید ها وجود دارد ولی مواردی از حساسیت ناشی از هیدروکورتیزون یا پردنیزولون و سایر استروئید ها در منابع ذکر شده اند که می تواند مرتبط با محصولات ناشی از تجزیه‌ی داروها و پروتئین های باند شده به این استروئید ها باشند. واکنش های کهیری به دنبال تزریق داخل وریدی پردنیزون و پردنیزولون، هیدروکورتیزون و متیل پردنیزولون گزارش شده اند. حتی واکنش های آنافیلاکسی به دنبال تزریق داخل ضایعه‌ی تریامسینولون گزارش شده است. واکنش های کهیری، راش های ماکولوپاپولر و اریترودرمی نیز به دنبال مصرف استروئید ها گزارش شده اند (۹). در بیماران ما، از عوارض پوستی ناشی از استروئیدها، ۳ مورد کهیر، ۱ مورد اریترودرمی و یک مورد راش ماکولوپاپولر بوده است. در مطالعه‌ی امیدیان و همکاران، استروئید ها در ۱۴٫۵٪ موارد به عنوان عامل واکنش های دارویی پوستی گزارش شده است (۱۸).

عوارض پوستی دارویی تا ۱۰٪ در بیماران مصرف کننده‌ی آلپورینول گزارش می شود که اغلب به صورت تظاهرات بالینی حاد شامل راش های موربیلی فرم، کهیری، درماتیت اکسفولیاتیو ژنرالیزه و استیون جانسون است که به طور متوسط ۶-۲ هفته بعد از شروع دارو اتفاق می افتد. حتی این مدت می تواند طولانی تر نیز باشد و در صورت مصرف همزمان با تیازید ها، بیشتر است (۹). در مطالعه‌ی ما ۲ مورد از واکنش های دارویی ناشی از آلپورینول بود که در یک مورد به صورت کهیری و در یک مورد به صورت استیون جانسون گزارش شد.

از علل مصرف دارو، در بیماران مورد مطالعه‌ی ما، ۲۰ مورد علت مصرف دارو درد بوده است که در ۱۸ مورد ناشی از NSAIDs بوده است. فارنژیت علت مصرف دارو در ۱۶ مورد بوده است که در ۱۴ مورد، پنی سیلین عامل واکنش پوستی بوده است. تشنج در ۹ مورد دیده شد که در اغلب موارد (۵ بیمار) کاربامازپین عامل آن بوده است.

بیماران دچار نقص سیستم ایمنی از قبیل SLE، هپاتیت اتوایمیون، ایدز، لنفوم غیر هوچکین و آرتریت روماتوئید بیشتر در معرض ابتلا به واکنش های دارویی پوستی قرار دارند(۹). در بیماران مورد مطالعه ی ما، از بیماران خودایمنی فقط یک مورد لوپوس و یک مورد ام اس به عنوان بیماری زمینه ای یافت شد.

۲-۵ نتیجه گیری:

واکنش های دارویی پوستی، شایع ترین نوع واکنش های دارویی بودند که باعث بستری شدن در بیمارستان شدند. شیوع ACDRs در زنان نسبت به مردان بیشتر بود.

شایع ترین سن مبتلایان، ۳۰-۴۹،۹ سال بود.

از انواع واکنش های دارویی پوستی، شایع ترین نوع ، کهیری حاد بود و اریترودرمی و راش ماکولوپاپولر دررتبه های بعدی قرار گرفتند.

داروهای مسئول در ACDRs بیشتر شامل سه گروه دارویی پرمصرف بودند که به ترتیب شامل آنتی بیوتیک ها، NSAIDs و ضدتشنج ها بودند که با سایر مطالعات همخوانی داشت. لذا دقت در تجویز دارو می تواند به کاهش بروز موارد واکنش های دارویی پوستی و حتی پیشگیری از آن کمک نماید.

۳-۵: پیشنهادات

- ۱) برگزاری دوره های آموزشی به صورت کارگاه یا سمینار جهت معرفی بیشتر واکنش های دارویی پوستی.
- ۲) دقت در پر کردن برگه های شرح حال بویژه قسمت تاریخچه ی دارویی و علت مصرف دارو.
- ۳) نظارت بیشتر بر مصرف دارو های پرمصرف بویژه آنتی بیوتیک ها، NSAID ها و ضد تشنج ها در جهت پیشگیری از واکنش های دارویی.
- ۴) آگاه سازی بیماران در هنگام تجویز داروهای پرخطر در مورد واکنش هایی دارویی پوستی.
- ۵) ثبت و گزارش واکنش های دارویی پوستی به واحد غذا و دارو در معاونت درمان.
- ۶) توصیه می شود بررسی واکنش های دارویی پوستی که در بیماران بستری در بیمارستان اتفاق می افتد صورت گیرد. مطالعات نشان می دهد که از هر ۹ مشاوره در بخش مراقبت های ویژه، یک مورد ناشی از واکنش های دارویی پوستی است.

فهرست منابع

1. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1975.
2. Das J, Mandal AC. A study of drug eruptions by provocative tests. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2001; 67:235-9.
3. Ghasemian R, Mahmoodi M, Khalilian A. Physician's knowledge, attitude and performance regarding adverse drug reaction and it's reporting in sari. J Mazandaran Univ Med Sci. 2006; 15:97-104.
4. THOMAS P HABIF. Clinical Dermatology. 6th edition. Hanover, NH, USA: Saunders; 2016.
5. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005; 23:171-81.
6. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand- Stocco C, Crickx B, *et al.* A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. Br J Dermatol. 2003; 149:1018-22.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients: prospective analysis of 18820 patients. BMJ. 2004; 329:15-9.
8. Davies DM, ed. textbook of adverse drug reactions, 3rd edn. Oxford: Oxford university Press, 1985: 1-11.
9. SM Breathnach. Drug reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 8th edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 6-114.
10. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, *et al.* Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. Tunis Med. 2012; 90:45-50.

11. East-Innis AD, Thompson DS. Cutaneous drug reactions in patients admitted to the dermatology unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2009;58:227-30.
12. Son YM, Lee JR, Roh JY. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol.* 2011;23:432-8.
13. Al-Raaie F, Banodkar DD. Epidemiological study of cutaneous adverse drug reactions in Oman. *Oman Med J.* 2008;23:21-7.
14. Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer, et al. drug reactions. In: Jeffery P. Callen, et al. *Bolognia Dermatology*. 3rd edition. New York; 2012. p.353-338.
15. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol.* 2005;23:171-81.
۱۶. Amirhoushang Ehsani, Hossein Mortazavi, Arghavan Azizpour, Mahsa Ansari, Edris Teimori, Azadeh Goodarzi, Ziba Rahbar, Zeinab Aryanian. Basic data of patients with skin drug reactions admitted to Razi Hospital, Tehran, Iran. [Iranian Journal Of Dermatology. 2014; 17:63-67.](#)
۱۷. دکتر محمود فرشچیان، دکتر قاسم رحمت پور رکنی، دکتر مهناز شریفیان. علل و انواع بالینی واکنش های دارویی ناخواسته ی پوستی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فرشچیان همدان در سال های ۸۷ و ۸۸. *مجله ی پوست و زیبایی. زمستان ۱۳۹۰؛ دوره ۲ (۴): ۲۲۰-۲۱۵.*
۱۸. دکتر محمد امیدیان، دکتر نگار شیخداودی، دکتر زهرا بیگم موسوی. بررسی شیوع بثورات پوستی و دارو های ایجاد کننده ی آن ها در ۱۱۰ بیمار. *مجله ی علمی پزشکی. زمستان ۱۳۸۸؛ دوره ۸، شماره ۴: ۴۳۱-۴۳۵.*
19. Mokhtari F, Nikyar Z, Abtahi Naeini B, Asemi Esfahani A, Rahmani S. Adverse cutaneous drug reactions: Eight year assessment in hospitalized patients. *J Res Med Sci.* 2014;19:720-5.

20. [Kacalak-Rzepka A](#), [Klimowicz A](#), [Bielecka-Grzela S](#), [Zaluga E](#), [Maleszka R](#), [Fabiańczyk H](#). Retrospective analysis of adverse cutaneous drug reactions in patients hospitalized in Department of Dermatology and Venereology of Pomeranian Medical University in 1996-2006. [Ann Acad Med Stetin](#).2008;54(2):52-8.
21. [Souissi A](#) , [Fenniche S](#), [Benmously R](#), [Ben Jannet S](#), [Marrak H](#), [Mokhtar I](#) . Study of the cutaneous drugs reactions in a teaching hospital in Tunis . [Tunis Med](#). 2007 Dec;85(12):1011-5.
22. Amparo Herna´ndez-Salazar, Samuel Ponce-de-Leo´n Rosales,Sigfrido Rangel-Frausto, Elia Criollo, Carla Archer-Dubon, and Rocío Orozco-Topete. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions: A Prospective Study in Hospitalized Patients. Archives of Medical Research.2006;37:899-902.
23. F.Fitzenson-Albala, V.Auzerie, E.Mahe, R.Farinotti,C.Durand-Stocco, B.Crickx ,et al. Epidemiology and Health Services Research A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. British journal of Dermatology. 2003; 149: 1018–1022.
24. Bernard Yu-Hor Thong, Khai-Pang Leong,Chwee-Ying Tang,Hiok-Hee Chng. Drug allerg general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:342–347.
25. Michael Bigby, Susan Jick, Hershel Jick, Kenneth Arndt. Drug-Induced Cutaneous ReactionsA Report From the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 Consecutive Inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*.1986;256(24):3358-3363.
26. M. Sushma, M. V. Noel, M. C. Ritika, J. James, S. Guido. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. pharmacoepidemiology and drug safety. 2005; 14: 567–570.
27. Luigi Naldi, Anita Conforti, Mauro Venegoni, Maria Grazia Troncon, Achille Caputi, Elisabetta Ghiotto,et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol*.1999; 48:839–846.
28. AD East-Innis, DS Thompson. Cutaneous Drug Reactions in patients admitted to the Dermatology Unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. West Indian Med J. 2009; 58 (3): 227.
29. Nilesh Mahatme, R Narasimharao. A study of clinical patterns and causative agents of adverse cutaneous drug reactions. Indian J Drugs Dermatol. 2016;2(1): 13-18.

30. Dr. Mitali Dua, Dr. Seema dua , Dr. Anusuya Gehlot, Dr. Omi Chouhan, Dr. Ateendra Singh, Dr. Gyan Prakash Tandi. An observational study of drug induced cutaneous reactions used in various group of patients. Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP).2016; 5(3): 76-82.

31. Deepak Dimri, Rangeel Singh Raina, Swati Thapliyal, Vijay Thawani. Retrospective Analysis of Pattern of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Tertiary Hospital of Pauri Garhwal. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 May; 10(5): FC01-FC06.

۳۲. Rahmati M, Shadnia S, Abdollahi M. Drug-induced skin events in hospitalized patients in Tehran, Iran: A 6-year case series study. Arch Med Sci. 2009;1:91-6.

33. Raja Amrinder, Inderpal Kaur, Jatinder Singh, Tejinder Kaur. Monitoring of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary catr hospital. J Pharmacovigilance.2016;4(3):204-207.

چک لیست ضمیمه

اسم:

شماره پرونده:

سن:

جنس:

نوع داروی مصرفی:

نوع واکنش دارویی پوستی:

بیماری زمینه ای یا علت مصرف دارو :

Adverse cutaneous drug reactions in patients admitted to BoAli Sina hospital, Qazvin, Iran

Abstract

Background: Adverse cutaneous drug reactions (ACDRs) are noxious and unintended response to medicine. The causative drugs and clinical patterns of ACDRs are different in various populations and sometimes are life threatening. Moreover, it is important to identify the most common age & sex groups, and common drugs to prevent ACDR. This retrospective study was conducted to identify the prevalence, clinical patterns, age, sex, causative drugs and reasons for drug administration in patients hospitalized due to ACDRs.

Methods: This retrospective study was carried out in a university hospital in Qazvin, Iran. Medical records of all patients admitted to this hospital with drug reaction between 2010-2015 were reviewed and skin drug reactions were recorded.

Results: A total number of One hundred and eighty seven patients were admitted with a drug reaction. 103 patients (55% of all) with the mean age of 42.5 ± 16.1 were hospitalized during this period with diagnose of ACDR which 62.1% were female and 37.9% were males. The most common age was 30-40 years. The most common drugs were antibiotics (45.6%) followed by NSAIDs (18.4%) and antiepileptics (15.5%). The most common ACDR was urticaria and angioedema (49.5%) followed by erythrodermia (22.3%), morbilliform rashes (18.4%). The most common cause of using drugs was pain (19.4%).

Conclusion: Skin drug reactions were the most common cause of admission to hospital due to drug reactions. female patients were more than males. The most common age was between 30-49.9 years. The most common type of drug reactions was urticaria, followed by erythrodermia and maculopapular rashes. The main causative drugs of ACDRs were antibiotics, NSAIDs and antiepileptic drugs.

Key words: antibiotics, anticonvulsants, NSAIDs, maculopapular rash, ACDRs, urticaria.